Machine Translated by Google

Personer, der bruger hjælpemidler, kan muligvis ikke fuldt ud få adgang til oplysningerne i denne fil. For at få hjælp, ring venligst til 800-835-4709 eller 240-402-8010, lokalnummer 1. CBER Consumer Affairs Branch eller send en e-mail til: ocod@fda.hhs.gov og skriv 508 Accommodation og dokumentets titel i emnelinjen i din e-mail.

Machine Translated by Google

HOVEDPUNKTER I ORDINERINGSINFORMATIONEN

Disse hovedpunkter indeholder ikke alle de oplysninger, der er nødvendige for at bruge INFANRIX sikkert og effektivt. Se den fulde produktinformation for INFANRIX.

INFANRIX (adsorberet difteri- og tetanustoksoider og acellulær kighostevaccine) suspension til intramuskulær injektion

Førstegangsgodkendelse i USA: 1997

-----------------------------SENESTE STORE ÆNDRINGER ----------------------------

Advarsler og forholdsregler, Latex (5.2) - Fjernet XX/XXXX

----------------------------- **INDIKATIONER OG** BRUG----------------------------

INFANRIX er en vaccine indiceret til aktiv immunisering mod difteri, stivkrampe og kighoste som en serie med 5 doser til spædbørn og børn i alderen 6 uger til og med 6 år (før syvårs fødselsdag). (1)

-------------------------DOSERING **OG** ADMINISTRATION----------------------

En 0,5 ml intramuskulær injektion givet som en serie på 5 doser: (2.2)

- En dosis hver i alderen 2, 4 og 6 måneder.
- En boosterdosis i alderen 15 til 20 måneder og en anden boosterdosis i alderen 4 måneder til 6 års alderen.

----------------------- **DOSERINGSFORMER OG** STYRKER----------------------

Enkeltdosis, præfyldte sprøjter indeholdende en 0,5 ml injektionsvæske, suspension. (3)

----- ... **KONTRAINDIKATIONER** ------------------------------

- Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af en vaccine indeholdende difteritoksoid, tetanustoksoid eller kighoste, eller over for nogen af komponenterne i INFANRIX. (4.1)
- Encefalopati inden for 7 dage efter administration af en tidligere kighoste-indeholdende vaccine. (4.2)
- Progressive neurologiske lidelser. (4.3)

------------------------- **ADVARSLER OG** FORHOLDSREGLER-----------------------

- Hvis Guillain-Barré syndrom opstår inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoksoid, bør beslutningen om at give INFANRIX tages være baseret på potentielle fordele og risici. (5.1)
- Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder INFANRIX. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope. (5.2)
- Hvis temperaturen er ÿ48 °C, kollaps eller choklignende tilstand, eller vedvarende, Hvis der er forekommet utrøstelig gråd, der varer ÿ3 timer inden for 48 timer efter modtagelse af en kighostevaccine, eller hvis der er opstået anfald inden for 3 dage efter modtagelse af en kighostevaccine, bør beslutningen om at give INFANRIX baseres på potentielle fordele og risici. (5.3)
- For børn med højere risiko for anfald kan et febernedsættende middel gives samtidig med vaccination med INFANRIX. (5.4)
- Apnø efter intramuskulær vaccination er observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn. Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive INFANRIX, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og mulige risici ved vaccination. (5.5)

------------------------------- **BIVIRKNINGER** ------------------------------

Forekomsten af reaktioner på injektionsstedet (smerte, rødme, hævelse) varierede fra 10 % til 53 %, afhængigt af reaktion og dosisnummer, og var højest efter dosis 4 og 5. Feber var almindelig (20 % til 30 %) efter dosis 1-3. Andre almindelige bivirkninger var døsighed, irritabilitet/uro og appetitløshed, rapporteret hos cirka 15 % til 60 % af forsøgspersonerne, afhængigt af reaktion og dosisnummer. (6.1)

For at indberette MISTÆNKEDE BIVIRKNINGER, kontakt GlaxoSmithKline på 1-888-825-5249 eller VAERS på 1-800-822-7967 eller www.vaers.hhs.gov.

------------------------------- **LÆGEMIDDELINTERAKTIONER** --------------------------------

Bland ikke INFANRIX med andre vacciner i samme sprøjte. (7.1)

Se 17 for INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING.

Revideret: X/2023

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER: INDHOLD*

1 INDIKATIONER OG BRUG

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration
2.2 Dosis og tidsplan
2.3 Brug af INFANRIX sammen med andre DTaP-vacciner
2.4 Yderligere doseringsinformation

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed
4.2 Encefalopati
4.3 Progressiv neurologisk lidelse

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Guillain-Barré syndrom
5.2 Synkope
5.3 Bivirkninger efter tidligere kighostevaccination
5,4 Børn i risiko for anfald
5,5 Apnø hos for tidligt fødte spædbørn
5,6 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg
6.2 Erfaring efter markedsføring

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig vaccineadministration
7.2 Immunsuppressive terapier

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.4 Pædiatrisk brug

11 BESKRIVELSE

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, forringelse af Fertilitet

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Difteri og stivkrampe
14.2 Kighoste
14.3 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner

15 REFERENCER

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

*Afsnit eller underafsnit, der er udeladt fra den fulde produktinformation, er ikke anført.

FULDSTÆNDIGE ORDINATIONSINFORMATIONER

1 INDIKATIONER OG BRUG

INFANRIX er indiceret til aktiv immunisering mod difteri, stivkrampe og kighoste som en 5-dosis serie hos spædbørn og børn i alderen 6 uger til 6 år (før den syvende fødselsdag).

Machine Translated by Google

2 DOSERING OG ADMINISTRATION

2.1 Forberedelse til administration

Ryst kraftigt for at opnå en homogen, uklar, hvid suspension. Må ikke anvendes, hvis resuspension ikke sker ved kraftig omrystning. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det. Hvis en af disse tilstande er til stede, bør vaccinen ikke administreres.

Sæt en steril nål på og administrer intramuskulært.

Dette produkt må ikke administreres intravenøst, intradermalt eller subkutant.

2.2 Dosis og tidsplan

En dosis på 0,5 ml INFANRIX er godkendt til intramuskulær administration hos spædbørn og børn i alderen 6 uger til 6 år (før syvårs fødselsdag) som en serie på 5 doser. Serien består af et primært immuniseringsprogram med 3 doser administreret i alderen 2, 4 og 6 måneder (med intervaller på 4 til 8 uger), efterfulgt af 2 boosterdoser administreret i alderen 15 til 20 måneder og i alderen 4 til 6 år. Den første dosis kan gives så tidligt som i alderen 6 uger.

Det foretrukne administrationssted er den anterolaterale del af låret for de fleste spædbørn under 12 måneder og deltoidmusklen i overarmen for de fleste børn i alderen 12 måneder til 6 år.

2.3 Brug af INFANRIX sammen med andre DTaP-vacciner

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige om sikkerheden og effektiviteten af at udskifte INFANRIX og Difteri- og tetanustoxoider og acellulær kighoste (DTaP) vacciner fra forskellige producenter til successive doser af DTaP-vaccinationsserien. Da kighoste-antigenkomponenterne i INFANRIX og PEDIARIX [difteri- og tetanustoxoider og acellulær kighosteadsorberet, hepatitis B (rekombinant) og inaktiveret poliovirusvaccine] er de samme, kan INFANRIX bruges til at fuldføre en DTaP-vaccinationsserie påbegyndt med PEDIARIX.

2.4 Yderligere doseringsinformation

Hvis en anbefalet dosis af kighostevaccinen ikke kan gives *[se Kontraindikationer (4.2, 4.3), Advarsler og forholdsregler (5.3)],* Difteri- og tetanustoksoider adsorberet (DT) til pædiatrisk brug bør gives i henhold til den angivne produktinformation.

3 DOSERINGSFORMER OG STYRKER

INFANRIX er en injektionsvæske, suspension, der fås i 0,5 ml enkeltdosis, præfyldte TIP-LOK-sprøjter.

Machine Translated by Google

4 KONTRAINDIKATIONER

4.1 Overfølsomhed

Alvorlig allergisk reaktion (f.eks. anafylaksi) efter en tidligere dosis af et hvilket som helst difteritoksoid, tetanustoksoid- eller kighostevaccine eller nogen af komponenterne i INFANRIX er en kontraindikation *[se Beskrivelse (11)].* På grund af usikkerheden om, hvilken komponent i vaccinen der kan være ansvarlig, bør der ikke gives yderligere vaccination med nogen af disse komponenter. Alternativt kan sådanne personer henvises til en allergolog til evaluering, hvis immunisering med nogen af disse komponenter overvejes.

4.2 Encefalopati

Encefalopati (f.eks. koma, nedsat bevidsthedsniveau, forlængede anfald) inden for 7 dage efter administration af en tidligere dosis af en kighostevaccine, der ikke kan tilskrives en anden identificerbar årsag, er en kontraindikation for administration af enhver kighostevaccine, herunder INFANRIX.

4.3 Progressiv neurologisk lidelse

Progressiv neurologisk lidelse, herunder infantile spasmer, ukontrolleret epilepsi eller progressiv encefalopati, er en kontraindikation for administration af enhver kighosteholdig vaccine, herunder INFANRIX. Kighostevaccine bør ikke administreres til personer med disse tilstande, før et behandlingsregime er etableret, og tilstanden er stabiliseret.

5 ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

5.1 Guillain-Barré syndrom

Hvis Guillain-Barré syndrom opstår inden for 6 uger efter modtagelse af en tidligere vaccine indeholdende tetanustoxoid, bør beslutningen om at give en tetanustoxoidholdig vaccine, inklusive INFANRIX, baseres på en nøje overvejelse af de potentielle fordele og mulige risici. Når det besluttes at udsætte tetanustoxoid, bør andre tilgængelige vacciner gives efter behov.

5.2 Synkope

Synkope (besvimelse) kan forekomme i forbindelse med administration af injicerbare vacciner, herunder INFANRIX. Synkope kan ledsages af forbigående neurologiske tegn såsom synsforstyrrelser, paræstesi og tonisk-kloniske lemmerbevægelser. Der bør være procedurer på plads for at undgå faldskader og for at genoprette cerebral perfusion efter synkope.

5.3 Bivirkninger efter tidligere kighostevaccination

Hvis en af følgende reaktioner opstår i tidsmæssig forbindelse med modtagelse af en kighostevaccine, bør beslutningen om at give en kighostevaccine, herunder INFANRIX, baseres på en nøje overvejelse af de potentielle fordele og mulige risici:

- Temperatur på ÿ40,5°C (105°F) inden for 48 timer, som ikke skyldes en anden identificerbar årsag;
- Kollaps eller shocklignende tilstand (hypotonisk-hyporesponsiv episode) inden for 48 timer;

Machine Translated by Google

• Vedvarende, utrøstelig gråd, der varer ÿ3 timer, og som opstår inden for 48 timer;
• Anfald med eller uden feber, der opstår inden for 3 dage.

5.4 Børn med risiko for anfald

For børn med højere risiko for anfald end den generelle befolkning kan et passende febernedsættende middel administreres samtidig med vaccination med en kighosteholdig vaccine, herunder INFANRIX, og i de efterfølgende 24 timer for at reducere risikoen for feber efter vaccination.

5.5 Apnø hos for tidligt fødte børn

Apnø efter intramuskulær vaccination er blevet observeret hos nogle for tidligt fødte spædbørn.
Beslutninger om, hvornår en intramuskulær vaccine, inklusive INFANRIX, skal administreres til for tidligt fødte spædbørn, bør baseres på en overvejelse af det enkelte spædbarns medicinske status og de potentielle fordele og risici ved vaccination.

5.6 Forebyggelse og håndtering af allergiske vaccinereaktioner

Før administration bør sundhedspersonalet gennemgå patientens immuniseringshistorik for mulig vaccineoverfølsomhed. Adrenalin og andre passende midler, der anvendes til kontrol af umiddelbare allergiske reaktioner, skal være umiddelbart tilgængelige, hvis der opstår en akut anafylaktisk reaktion.

6 BIVIRKNINGER

6.1 Erfaring med kliniske forsøg

Da kliniske forsøg udføres under vidt forskellige forhold, kan bivirkningsrater observeret i kliniske forsøg med en vaccine ikke direkte sammenlignes med rater i kliniske forsøg med en anden vaccine og afspejler muligvis ikke de rater, der observeres i praksis.

Cirka 95.000 doser INFANRIX er blevet administreret i kliniske studier. I disse studier har 29.243 spædbørn modtaget INFANRIX i primære seriestudier: 6.081 børn har modtaget en fjerde dosis INFANRIX i træk, 1.764 børn har modtaget en femte dosis INFANRIX i træk, og 559 børn har modtaget en dosis INFANRIX efter 3 doser PEDIARIX.

Anmodede bivirkninger

I et amerikansk studie modtog 335 spædbørn INFANRIX, ENGERIX-B [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)], inaktiveret poliovirusvaccine (IPV, Sanofi Pasteur SA), Haemophilus b (Hib) konjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.; ikke længere licenseret i USA) og pneumokok 7-valent konjugatvaccine (PCV7) (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) samtidigt på separate steder. Alle vacciner blev administreret i alderen 2, 4 og 6 måneder. Data om registrerede lokale reaktioner og generelle bivirkninger blev indsamlet af forældre ved hjælp af standardiserede dagbogskort i 4 på hinanden følgende dage efter hver vaccinedosis (dvs. vaccinationsdagen og de næste 3 dage) (Tabel 1). Blandt forsøgspersonerne var 69 % hvide, 16 % var latinamerikanere, 8 % var sorte, 4 %

var asiater, og 2 % var fra andre racemæssige/etniske grupper.

Tabel 1. Ønskede lokale og generelle bivirkninger (%), der opstår inden for 4 dage efter vaccinationa med separat samtidig administration af INFANRIX, ENGERIX-B, IPV, Haemophilus b (Hib) konjugatvaccine og pneumokokkonjugatvaccine (PCV7)
(Modificeret Intent-to-Treat-kohorte)

	INFANRIX, ENGERIX-B, IPV, Hib-vaccine og PCV7		
Bivirkning	**Dosis 1**	**Dosis 2**	**Dosis 3**
Lokalb			
n	**335**	**323**	**315**
Smerter, enhver	32	30	30
Smerter, grad 2 eller 3	9	9	9
Smerter, grad 3	3	2	1
Rødme, enhver	18	33	39
Rødme, >20 mm	0	0	2
Hævelse, enhver	10	20	25
Hævelse, >20 mm	1	0	1
Generel			
n	**333**	**321**	**311**
Feberc (ÿ100,4ÿF)	20	30	24
Feberc (>39,3 °C)	5	8	6
Feberc (>39,2°C)	0	3	2
Feberc (>103,1°F)	0	0	0
n	**335**	**323**	**315**
Døsighed, enhver	54	48	38
døsighed, grad 2 eller 3	18	12	11
døsighed, grad 3 irritabilitet/	4	1	2
besvær, enhver irritabilitet/	62	62	57
besvær, grad 2 eller 3 irritabilitet/besvær,	19	21	19
grad 3 appetitløshed, ethvert	4	3	3
appetitløshed, grad 2 eller	28	27	24
3 appetitløshed, grad 3 Hib-	5	3	5
konjugatvaccine og PCV7	1	0	0

fremstillet af Wyeth Pharmaceuticals Inc. IPV fremstillet af Sanofi Pasteur SA.

Modificeret intent-to-treat-kohorte = Alle vaccinerede forsøgspersoner, for hvilke sikkerhedsdata var tilgængelige.
n = Antal spædbørn, for hvilke mindst ét symptomark blev udfyldt; for feber; tallene ekskluderer manglende temperaturmålinger eller trommemålinger.
Grad 2: Smerte defineret som gråd/protest ved berøring; døsighed defineret som forstyrret af normale daglige aktiviteter; irritabilitet/besvær defineret som mere gråd end normalt/forstyrret af normale daglige aktiviteter

Machine Translated by Google

aktiviteter; appetitløshed defineret som at spise mindre end normalt/forstyrret af normale daglige aktiviteter.

Grad 3: Smerte defineret som gråd, når en legemsdel blev bevæget/spontant smertefuldt; døsighed defineret som forhindret normale daglige aktiviteter; irritabilitet/uro defineret som gråd, der ikke kunne trøstes/forhindret normale daglige aktiviteter; appetitløshed defineret som slet ingen spisning.

a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de efterfølgende 3 dage.

[b] Lokale reaktioner på injektionsstedet for INFANRIX.

c Axillære temperaturer steg med 1°C, og orale temperaturer steg med 0,5°C for at udlede en ækvivalent rektaltemperatur.

I et amerikansk studie blev sikkerheden ved en boosterdosis af INFANRIX evalueret hos børn i alderen 15 til 18 måneder, hvis tidligere 3 DTaP-doser var med INFANRIX (n = 251) eller PEDIARIX (n = 559). Vacciner administreret samtidig med den fjerde dosis af INFANRIX omfattede MFR-vaccine (Merck & Co., Inc.), skoldkoppevaccine (Merck & Co., Inc.), pneumokok-7-valent konjugatvaccine (PCV7) (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) og enhver amerikansk-licenseret Hib-konjugatvaccine; disse blev givet samtidigt til henholdsvis 13,2 %, 6,3 %, 37,4 % og 41,2 % af forsøgspersonerne. Data om indhentede bivirkninger blev indsamlet af forældre ved hjælp af standardiserede dagbogskort i 4 på hinanden følgende dage efter hver vaccinedosis (dvs. vaccinationsdagen og de næste 3 dage) (Tabel 2). Blandt forsøgspersonerne var 85 % hvide, 6 % var latinamerikanere, 6 % var sorte, 1 % var asiater, og 2 % var fra andre racemæssige/etniske grupper.

Machine Translated by Google

Tabel 2. Anmodede lokale og generelle bivirkninger (%), der opstod inden for 4 dage efter vaccination med INFANRIX administreret som den fjerde dosis efter 3 tidligere doser af INFANRIX eller PEDIARIX (total vaccineret kohorte)

Bivirkning	Gruppe forberedt med INFANRIXb n = 247	Gruppe forberedt med PEDIARIXc n = 553
Lokalt		
Smerter, enhver	45	48
Smerter, grad 2 eller 3	19	19
Smerter, grad 3	4	3
Rødme, enhver	48	50
Rødme, >20 mm	6	6
Hævelse, enhver	33	33
Hævelse, >20 mm	4	5
Forøgelse af midtlårsomkreds, enhver	33	26
Forøgelse af midtlårsomkreds, >40 mm	0	1
Generel		
Feber (>39°C)	9	15
Feber (>39°C)	5	7
Feber (>39,3 °C)	2	2
Døsighed, enhver	36	31
døsighed, grad 2 eller 3	9	7
Døsighed, grad 3	2	1
Irritabilitet, enhver	52	54
irritabilitet, grad 2 eller 3	18	20
Irritabilitet, grad 3	3	1
Appetittab, enhver form	25	23
for appetittab, grad 2 eller 3	5	5
Appetittab, grad 3 Samlet	2	0

vaccineret kohorte = Alle forsøgspersoner, der modtog en dosis af studievaccinen.

n = Antal forsøgspersoner, for hvem mindst ét symptomark blev udfyldt.

Grad 2: Smerte defineret som gråd/protest ved berøring; døsighed defineret som forstyrret af normale daglige aktiviteter; irritabilitet defineret som mere gråd end normalt/forstyrret af normale daglige aktiviteter; appetitløshed defineret som at spise mindre end normalt/ingen effekt på normale daglige aktiviteter.

Grad 3: Smerte defineret som gråd, når en lem blev bevæget/spontant smertefuldt; døsighed defineret som forhindret normale daglige aktiviteter; irritabilitet defineret som gråd, der ikke kunne trøstes/forhindret normale daglige aktiviteter; appetitløshed defineret som at spise mindre end normalt/forstyrret normale daglige aktiviteter.

a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de efterfølgende 3 dage.

[b] Modtaget INFANRIX, ENGERIX-B, IPV (Sanofi Pasteur SA), PCV7-vaccine (Wyeth

Machine Translated by Google

Pharmaceuticals Inc.) og Hib-konjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.; ikke længere godkendt i USA) i alderen 2, 4 og 6 måneder.

c Modtog PEDIARIX, PCV7-vaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.) og Hib-konjugatvaccine (Wyeth Pharmaceuticals Inc.; ikke længere godkendt i USA) i alderen 2, 4 og 6 måneder eller PCV7-vaccine 2 uger senere.

[d] Lokale reaktioner på injektionsstedet for INFANRIX.

e Axillære temperaturer.

I et amerikansk studie blev sikkerheden af en femte dosis INFANRIX i træk administreret samtidig på separate steder med en fjerde dosis IPV (Sanofi Pasteur SA) og en anden dosis MFR-vaccine (Merck & Co., Inc.) evalueret hos 1.053 børn i alderen 4 til 6 år. Data om indberettede bivirkninger blev indsamlet af forældre ved hjælp af standardiserede dagbogskort i 4 på hinanden følgende dage efter hver vaccinedosis (dvs. vaccinationsdagen og de næste 3 dage) (Tabel 3). Blandt forsøgspersonerne var 43 % hvide, 18 % latinamerikanere, 15 % asiatiske, 7 % sorte, og 17 % var af anden racemæssig/etnisk oprindelse.

Tabel 3. Ønskede lokale og generelle bivirkninger (%), der opstår inden for 4 dage efter vaccination med en femte dosis INFANRIX i træk ved samtidig administration

med IPV og MFR-vaccine (samlet vaccineret kohorte)

Lokalb	**n = 1.039-1.043**
Smerter, enhver	53
Smerter, grad 2 eller 3c	12
Smerter, grad 3c	1
Rødme, enhver	37
Rødme, ÿ50 mm	20
Rødhed, ÿ110 mm	4
Forøgelse af armomkreds, enhver	38
Forøgelse af armomkreds, >20 mm	7
Forøgelse af armomkreds, >30 mm	3
Hævelse, enhver	27
Hævelse, ÿ50 mm	12
Hævelse, ÿ110 mm	2
Generel	**n = 993-1.036**
Døsighed, enhver	18
form for døsighed, grad 3d	1
feber, -99,5°F	15
feber, >100,4°F	4
feber, >102,2°F	1
feber, >104°F	0
appetitløshed, enhver	16
form for appetitløshed, grad 3e	1

IPV fremstillet af Sanofi Pasteur SA. MFR-vaccine fremstillet af Merck & Co., Inc.

Samlet vaccineret kohorte = Alle vaccinerede personer, for hvilke der var tilgængelige sikkerhedsdata.
n = Antal børn med evaluerbare data for de anførte reaktioner.

a Inden for 4 dage efter vaccination defineret som vaccinationsdagen og de efterfølgende 3 dage.

[b] Lokale reaktioner på injektionsstedet for INFANRIX.

c Grad 2 defineret som smertefuld, når lemmet blev bevæget; Grad 3 defineret som forhindrende normale daglige aktiviteter.

[d] Grad 3 defineret som hindring af normale daglige aktiviteter.

e Grad 3 defineret som slet ikke at spise.

I de amerikanske boosterimmuniseringsstudier, hvor INFANRIX blev administreret som den fjerde eller

Ved den femte dosis i DTaP-serien efter tidligere doser med INFANRIX eller PEDIARIX blev der vurderet store hævelsesreaktioner i den lem, der blev injiceret med INFANRIX.

I undersøgelsen med fjerde dosis blev en stor hævelsesreaktion defineret som hævelse på injektionsstedet med en diameter på >50 mm, en forøgelse af midtlårsomkredsen på >50 mm sammenlignet med præ-

Machine Translated by Google

vaccinationsmåling og/eller enhver diffus hævelse, der forstyrrede eller forhindrede daglige aktiviteter. Den samlede forekomst af store hævelsesreaktioner, der opstod inden for 4 dage (dag 0- Dag 3) efter INFANRIX var 2,3 %.

I studiet med femte dosis blev en stor hævelsesreaktion defineret som en hævelse, der omfattede >50 % af den injicerede overarmslængde, og som var forbundet med en stigning i omkredsen af midten af overarmen på >30 mm inden for 4 dage efter vaccination. Forekomsten af store hævelsesreaktioner efter den femte på hinanden følgende dosis INFANRIX var 1,0 %.

Mindre almindelige og alvorlige generelle bivirkninger

Udvalgte bivirkninger rapporteret fra et dobbeltblindet, randomiseret italiensk klinisk effektforsøg med 4.696 børn, der fik administreret INFANRIX, eller 4.678 børn, der fik administreret helcelle-DTP-vaccine (DTwP) (fremstillet af Connaught Laboratories, Inc.) som en primær serie med 3 doser, er vist i tabel 4. Forekomsten af rektal temperatur ÿ104 °F, hypotonisk-hyporesponsive episoder og vedvarende gråd ÿ3 timer efter administration af INFANRIX var signifikant mindre end efter administration af helcelle-DTP-vaccine.

Tabel 4. Udvalgte bivirkninger, der opstod inden for 48 timer efter vaccination med INFANRIX eller fuldcelle-DTP hos italienske spædbørn i alderen 2, 4 eller 6 måneder

	INFANRIX (n = 13.761 doser)		**Helcellet DTP-vaccine (n = 13.520 doser)**	
Reaktion	**Antal**	**Hastighed/ 1.000 doser**	**Antal**	**Sats/1.000 Doser**
Feber (ÿ104ÿF)a,b	5	0,36	32	2.4
Hypotonisk-hyporesponsiv episodec	0	0	9	0,67
Vedvarende gråd ÿ3 timer	6	0,44	54	4.0
Anfald	1[e]	0,07	3[f]	0,22

ᵃ *P* <0,001.

[b] Rektale temperaturer.

[c] *P* = 0,002.

[d] Ikke statistisk signifikant ved *P* <0,05.

e Maksimal rektaltemperatur inden for 72 timer efter vaccination = 103,1°F.

[f] Maksimal rektaltemperatur inden for 72 timer efter vaccination = 99,5°F, 101,3°F og 102,2°F.

I et tysk sikkerhedsstudie, der inkluderede 22.505 spædbørn (66.867 doser INFANRIX administreret som en primær serie med 3 doser i alderen 3, 4 og 5 måneder), blev alle forsøgspersoner overvåget for uopfordrede bivirkninger, der forekom inden for 28 dage efter vaccination, ved hjælp af rapportkort.
I en delmængde af forsøgspersoner (n = 2.457) var disse kort standardiserede dagbøger, der indeholdt specifikke bivirkninger, der forekom inden for 8 dage efter hver vaccination, samt uopfordrede bivirkninger, der forekom fra tilmelding til cirka 30 dage efter den tredje vaccination. Kort fra hele kohorten blev returneret ved efterfølgende besøg og blev suppleret med spontan rapportering fra forældre og en sygehistorie efter den første og anden vaccination.

Machine Translated by Google

anden dosis vaccine. I delmængden på 2.457 blev bivirkninger efter den tredje dosis vaccine rapporteret via standardiserede dagbøger og spontan rapportering ved et opfølgningsbesøg.
Bivirkninger i resten af kohorten blev rapporteret via rapportkort, der blev returneret med posten cirka 28 dage efter den tredje vaccinedosis. Bivirkninger (rater pr. 1.000 doser), der forekom inden for 7 dage efter en af de første 3 doser, omfattede: usædvanlig gråd (0,09), feberkramper (0,0), afebrile krampeanfald (0,13) og hypotonisk-hyporesponsive episoder (0,01).

6.2 Erfaring efter markedsføring

Ud over rapporter i kliniske forsøg med INFANRIX er følgende bivirkninger blevet identificeret under brug af INFANRIX efter godkendelse. Da disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt pålideligt at estimere deres hyppighed eller fastslå en årsagssammenhæng med vaccination.

Infektioner og angreb

Bronkitis, cellulitis, luftvejsinfektion.

Blod- og lymfesystemforstyrrelser

Lymfadenopati, trombocytopeni.

Immunsystemets lidelser

Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed.

Nervesystemets lidelser

Encefalopati, hovedpine, hypotoni, synkope.

Øre- og labyrintlidelser

Øresmerter.

Hjertesygdomme

Cyanose.

Respiratoriske, thorax- og mediastinale lidelser

Apnø, hoste.

Hud- og subkutane vævslidelser

Angioødem, erytem, pruritus, udslæt, nældefeber.

Generelle lidelser og reaktioner på administrationsstedet

Træthed, induration på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, vuggedød.

Machine Translated by Google

7 LÆGEMIDLERINTERAKTIONER

7.1 Samtidig vaccineadministration

I kliniske forsøg blev INFANRIX givet samtidig med Hib-konjugatvaccine, pneumokok 7-valent konjugatvaccine, hepatitis B-vaccine, IPV og den anden dosis MMR-vaccine *[se Bivirkninger (6.1), Kliniske studier (14.3)].*

Når INFANRIX administreres samtidig med andre injicerbare vacciner, skal de gives med separate sprøjter. INFANRIX bør ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte.

7.2 Immunsuppressive terapier

Immunsuppressive behandlinger, herunder bestråling, antimetabolitter, alkylerende midler, cytotoksiske lægemidler og kortikosteroider (anvendt i større doser end fysiologiske), kan reducere immunresponset på INFANRIX.

8 BRUG I SPECIFIKKE POPULATIONER

8.4 Pædiatrisk brug

INFANRIX' sikkerhed og effektivitet hos spædbørn under 6 uger og børn i alderen 7 til 16 år er ikke blevet fastslået. INFANRIX er ikke godkendt til brug i disse aldersgrupper.

11 BESKRIVELSE

INFANRIX (adsorberet difteri- og tetanustoksoidvaccine og acellulær pertussisvaccine) er en ikke-infektiøs, steril vaccine til intramuskulær administration. Hver dosis på 0,5 ml er formuleret til at indeholde 25 Lf difteritoksoid, 10 Lf tetanustoksoid, 25 mcg inaktiveret pertussistoksin (PT), 25 mcg filamentøst hæmagglutinin (FHA) og 8 mcg pertactin (69 kiloDalton ydre membranprotein).

Difteritoksinet produceres ved at dyrke *Corynebacterium diphtheriae (C. diphtheriae)* i Fenton-medium indeholdende et bovint ekstrakt. Tetanustoksin produceres ved at dyrke *Clostridium tetani (C. tetani)* i et modificeret Latham-medium udvundet af bovint kasein. De bovine materialer, der anvendes i disse ekstrakter, kommer fra lande, som det amerikanske landbrugsministerium (USDA) har fastslået hverken har eller udgør en urimelig risiko for bovin spongiform encefalopati (BSE). Begge toksiner afgiftes med formaldehyd, koncentreres ved ultrafiltrering og renses ved udfældning, dialyse og sterilfiltrering.

De acellulære pertussis-antigener (PT, FHA og pertactin) isoleres fra *Bordetella pertussis (B. pertussis)* kultur dyrket i modificeret Stainer-Scholte flydende medium. PT og FHA isoleres fra fermenteringsbouillonen; pertactin ekstraheres fra cellerne ved varmebehandling og flokkulering. Antigenerne oprenses i successive kromatografiske og udfældningstrin. PT afgiftes ved hjælp af glutaraldehyd og formaldehyd. FHA og pertactin behandles med formaldehyd.

Machine Translated by Google

Difteri- og tetanustoksoider og kighosteantigener (PT, FHA og pertactin) adsorberes individuelt på aluminiumhydroxid.

Styrken af difteri- og tetanustoksoider bestemmes ved at måle mængden af neutraliserende antitoksin i tidligere immuniserede marsvin. Styrken af de acellulære pertussiskomponenter (PT, FHA og pertactin) bestemmes ved enzymbundet immunosorbentassay (ELISA) på sera fra tidligere immuniserede mus.

Hver dosis på 0,5 ml indeholder aluminiumhydroxid som adjuvans (formuleret til at indeholde 0,5 mg aluminium) og 4,4 mg natriumchlorid. Aluminiumindholdet måles ved analyse. Hver dosis indeholder også ÿ100 mcg restformaldehyd og ÿ100 mcg polysorbat 80 (Tween 80).

Spidshætten og gummiproppen på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex.

INFANRIX er formuleret uden konserveringsmidler.

12 KLINISK FARMAKOLOGI

12.1 Virkningsmekanisme

Difteri

Difteri er en akut toksinmedieret infektionssygdom forårsaget af toksigeniske stammer af *C. diphtheriae.* Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod difteritoksinet. Et serumdifteritoksinniveau på 0,01 IE/ml er det laveste niveau, der giver en vis grad af beskyttelse; et niveau på 0,1 IE/ml betragtes som beskyttende.1

Stivkrampe

Tetanus er en akut toksinmedieret infektionssygdom forårsaget af et potent eksotoksin frigivet af *C. tetani.* Beskyttelse mod sygdom skyldes udviklingen af neutraliserende antistoffer mod tetanustoksinet. Et serum tetanus-antitoksinniveau på mindst 0,01 IE/ml, målt ved neutraliseringsanalyser, betragtes som det minimale beskyttelsesniveau. 2,3 Et niveau på 0,1 IE/ml betragtes som beskyttende.[4]

Kighoste

Kighoste er en sygdom i luftvejene forårsaget af *B. pertussis.* Rollen af de forskellige komponenter produceret af *B. pertussis* i enten patogenesen af eller immuniteten over for kighoste er ikke velforstået. Der er ingen veletableret serologisk korrelat for beskyttelse mod kighoste.

13 IKKE-KLINISK TOKSIKOLOGI

13.1 Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

INFANRIX er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller for nedsat

Machine Translated by Google

fertilitet.

14 KLINISKE STUDIER

14.1 Difteri og stivkrampe

Effektiviteten af difteritoksin anvendt i INFANRIX blev bestemt på baggrund af immunogenicitetsstudier. En VERO-celletoksin-neutraliserende test bekræftede evnen af spædbarnsserum (N = 45), opnået en måned efter en primær serie med 3 doser, til at neutralisere difteritoksin. Niveauer af difteritoksin ÿ0,01 IE/ml blev opnået i 100% af de testede serum.

Effektiviteten af tetanustoxoid anvendt i INFANRIX blev bestemt på baggrund af immunogenicitetsstudier. Et in vivo-neutraliseringsassay hos mus bekræftede evnen af spædbarnsserum (N = 45), opnået 1 måned efter en primær serie med 3 doser, til at neutralisere tetanustoksin. Niveauer af tetanusantitoksin på ÿ0,01 IE/ml blev opnået i 100 % af de testede serum.

14.2 Kighoste

Effekten af en primær serie af INFANRIX med 3 doser er blevet vurderet i 2 kliniske studier.

Et dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret forsøg med aktive difteri- og tetanustoksoider (DT) udført i Italien vurderede den absolutte beskyttende effekt af INFANRIX, når det blev administreret i alderen 2, 4 og 6 måneder. Den population, der blev anvendt i den primære analyse af INFANRIX' effekt, omfattede 4.481 spædbørn vaccineret med INFANRIX og 1.470 DT-vaccinerede. Den gennemsnitlige opfølgningsvarighed var 17 måneder, startende 30 dage efter den tredje vaccinedosis. Efter 3 doser var den absolutte beskyttende effekt af INFANRIX mod WHO-defineret typisk kighoste (21 dage eller mere med paroxystisk hoste med infektion bekræftet ved dyrkning og/eller serologisk testning) 84 % (95 % CI: 76, 89). Da definitionen af kighoste blev udvidet til at omfatte klinisk mildere sygdom med hensyn til hostetype og varighed, med infektion bekræftet ved dyrkning og/eller serologisk testning, blev effekten af INFANRIX beregnet til at være 71 % (95 % CI: 60, 78) mod >7 dage med enhver hoste og 73 % (95 % CI: 63, 80) mod ÿ14 dage med enhver hoste. Vaccineeffekten efter 3 doser og uden boosterdosis i det andet leveår blev vurderet i 2 efterfølgende opfølgningsperioder. En opfølgningsperiode fra 24 måneder til en gennemsnitsalder på 33 måneder blev udført i en delvist ublindet kohorte (børn, der modtog DT, blev tilbudt kighostevaccine, og de, der afslog, blev beholdt i studiekohorten). I denne periode var effekten af INFANRIX mod WHO-defineret kighoste 78 % (95 % CI: 62, 87).
I den tredje opfølgningsperiode, som blev udført uden blinding blandt børn i alderen 3 til 6 år, var effekten af INFANRIX mod WHO-defineret kighoste 86 % (95 % CI: 79, 91). Beskyttelsen mod kighoste hos børn, der fik 3 doser INFANRIX i spædbarnsalderen, blev således opretholdt til 6-årsalderen.

Et prospektivt effektstudie blev også udført i Tyskland med et design af husstandskontakt. Som forberedelse til dette studie blev der administreret 3 doser INFANRIX i alderen 3, 4 og 5 måneder til mere end 22.000 børn, der bor i 6 områder af Tyskland, i et sikkerheds- og immunogenicitetsstudie. Spædbørn, der ikke deltog i sikkerheds- og immunogenicitetsstudiet,

Machine Translated by Google

kunne have modtaget en DTwP-vaccine eller DT-vaccine. Indekstilfælde blev identificeret ved spontan henvendelse til en læge. Husstande med mindst ét andet medlem (dvs. udover indekstilfældet) i alderen 6 til 47 måneder blev inkluderet. Husstandskontakter til indekstilfælde blev overvåget for forekomst af kighoste af en læge, der var blindet for husstandens vaccinationsstatus.
Beregningen af vaccineeffektiviteten var baseret på anfaldsrater af kighoste hos husstandskontakter klassificeret efter vaccinationsstatus. Ud af de 173 husstandskontakter, der ikke havde modtaget en kighostevaccine, udviklede 96 WHO-defineret kighoste, sammenlignet med 7 ud af 112 kontakter vaccineret med INFANRIX. Den beskyttende effekt af INFANRIX blev beregnet til at være 89 % (95 % CI: 77, 95), uden indikation af aftagende beskyttelse indtil tidspunktet for boostervaccinationen. Den gennemsnitlige alder for spædbørn vaccineret med INFANRIX ved afslutningen af opfølgningen i dette forsøg var 13 måneder (interval: 6 til 25 måneder). Da definitionen af kighoste blev udvidet til at omfatte klinisk mildere sygdom, med infektion bekræftet ved dyrkning og/eller serologisk testning, var effekten af INFANRIX mod ÿ7 dage med enhver hoste 67% (95% CI: 52, 78) og mod ÿ7 dage med paroxystisk hoste var 81% (95% CI: 68, 89). Den tilsvarende effekt af INFANRIX mod ÿ14 dage med enhver hoste eller paroxystisk hoste var henholdsvis 73% (95% CI: 59, 82) og 84% (95% CI: 71, 91).

Immunrespons mod kighoste på INFANRIX administreret som en primær serie med 3 doser

Immunresponserne på hvert af de 3 kighosteantigener i INFANRIX blev evalueret i sera opnået 1 måned efter den tredje dosis vaccine i hvert af 3 studier (administrationsplan: 2, 4 og 6 måneder i det italienske effektstudie og et amerikansk studie; 3, 4 og 5 måneder i det tyske effektstudie). En måned efter den tredje dosis INFANRIX var responsraterne på hvert kighosteantigen ens i alle 3 studier. Selvom en serologisk korrelat for beskyttelse mod kighoste ikke er blevet fastslået, var antistofresponserne på disse 3 kighosteantigener (PT, FHA og pertactin) i en amerikansk population derfor ens med dem, der blev opnået i 2 populationer, hvor INFANRIX' effekt blev påvist.

14.3 Immunrespons på samtidig administrerede vacciner

I et amerikansk studie blev INFANRIX givet samtidig med Hib-konjugatvaccine (Sanofi Pasteur SA) på separate steder i alderen 2, 4 og 6 måneder. Forsøgspersonerne modtog også ENGERIX-B og oral poliovirusvaccine (OPV). En måned efter den tredje dosis Hib-konjugatvaccine havde 90 % af 72 spædbørn anti-PRP (polyribosyl-ribitol-fosfat) ÿ1,0 mcg/ml.

I et amerikansk studie blev INFANRIX givet samtidigt, på separate steder, med ENGERIX-B, IPV (Sanofi Pasteur SA), pneumokok 7-valent konjugat (PCV7) og Hib-konjugatvacciner (Wyeth Pharmaceuticals Inc.; ikke længere licenseret i USA) i alderen 2, 4 og 6 måneder. Immunresponser blev målt i sera opnået cirka 1 måned efter den tredje dosis vacciner. Blandt 121 forsøgspersoner, der ikke havde modtaget en fødselsdosis af hepatitis B-vaccine, havde 99,2% anti-HBsAg (hepatitis B-overfladeantigen) ÿ10 mIU/ml efter den tredje dosis ENGERIX-B. Blandt 153 forsøgspersoner havde 100% anti-poliovirus 1, 2 og 3, ÿ1:8 efter den tredje dosis IPV. Selvom serologiske korrelater for beskyttelse ikke er blevet fastslået for

Machine Translated by Google

For pneumokok-serotyperne blev et tærskelniveau på ÿ0,3 mcg/ml evalueret. Efter den tredje dosis PCV7-vaccine havde 91,8 % til 99,4 % af forsøgspersonerne (n = 146-156) anti-pneumokok-polysaccharid ÿ0,3 mcg/ml for serotyperne 4, 9V, 14, 18C, 19F og 23F, og 73,0 % havde et niveau på ÿ0,3 mcg/ml for serotype 6B.

15 REFERENCER

1. Vitek CR og Wharton M. Diphtheria Toxoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA og Offit PA, red. *Vacciner.* 5. udg. Saunders; 2008:139-156.

2. Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K og Orenstein WA. Tetanustoksoid. I: Plotkin SA, Orenstein WA og Offit PA, red. *Vacciner.* 5. udg. Saunders; 2008:805-839.

3. Sundheds- og Socialministeriet, Fødevare- og Lægemiddelstyrelsen. Biologisk produkter; Bakterievacciner og toksoider; Implementering af effektivitetsvurdering; Foreslået regel. *Federal Register.* 13. december 1985;50(240):51002-51117.

4. Center for Sygdomsbekæmpelse og Forebyggelse. Generelle anbefalinger om immunisering. Anbefalinger fra Det Rådgivende Udvalg for Immuniseringspraksis (ACIP). *MMWR.* 2006;55(RR-15):1-48.

16 LEVERING/OPBEVARING OG HÅNDTERING

INFANRIX fås i 0,5 ml enkeltdosis, præfyldte TIP-LOK-sprøjter (Luer Lock-sprøjter) pakket uden nåle. TIP-LOK-sprøjter skal bruges med Luer Lock.
kompatible nåle. Spidshætten og gummiproppen på den fyldte sprøjte er ikke lavet af naturgummilatex.

NDC 58160-810-43 Sprøjte i pakke med 10 stk.: NDC 58160-810-52

Opbevares køligt mellem 2 og 8 °C (36 og 46 °F). Må ikke fryses. Kassér vaccinen, hvis den har været frosset.

17 INFORMATION OM PATIENTRÅDGIVNING

Giv følgende oplysninger til forælderen eller værgen:

- Informer om de potentielle fordele og risici ved immunisering med INFANRIX, og om vigtigheden af at gennemføre vaccinationsserien.

- Informer om risikoen for bivirkninger, der har været tidsmæssigt forbundet med administration af INFANRIX eller andre vacciner, der indeholder lignende komponenter.

- Instruere i at rapportere eventuelle bivirkninger til deres sundhedsudbyder.

- Giv de vaccineinformationserklæringer, som kræves af den nationale børnebeskyttelsesmyndighed (National Childhood Vaccine Injury Act fra 1986, der skal gives før immunisering. Disse materialer er tilgængelige gratis på Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hjemmeside.

Machine Translated by Google

(www.cdc.gov/vaccines).

ENGERIX-B, INFANRIX, PEDIARIX og TIP-LOK er varemærker, der ejes af eller er licenseret til GSK-koncernen.

Fremstillet af **GlaxoSmithKline Biologicals**

Rixensart, Belgien, amerikansk licens 1617

GSK Vaccines GmbH

Marburg, Tyskland, amerikansk licens 1617

Distribueret af **GlaxoSmithKline**

Durham, NC 27701

©2023 GSK-koncernen eller dennes licensgiver.

INF:3XPI